

Beslut om trombosprofylax vid graviditet – enklare med riskpoäng



PELLE G LINDQVIST, docent, överläkare, kvinnokliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
MARGARETA HELLGREN, docent, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/östra, Göteborg; verksamhetschef, Primärvården södra Bohuslän
EVA NORD, överläkare, kvinno-

kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
MARGARETA NYMAN, med dr, överläkare, kvinnokliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm; för Hem-ARG (arbets- och referensgruppen för hemostasfrågor inom obstetrik och gynekologi, Svensk förening för obstetrik och gynekologi)

Graviditet ökar risken för venös tromboembolism (VTE) cirka tio gånger, och incidensen i Sverige har rapporterats vara 1,3 per 1 000 graviditeter [1]. Hälften av dessa inträffar under de tolv första veckorna av postpartumperioden.

Venös tromboembolism är en av de vanligaste orsakerna till maternell död i samband med graviditet i västvärlden [2]. Risken för posttrombotiskt syndrom är förhöjd eftersom djup ven-trombos (DVT) vid graviditet ofta engagerar proximala vener och är utbredda [3]. Det är därför bra att identifiera kvinnor med hög risk för venös tromboembolism, eftersom förebyggande behandling (trombosprofylax) kan ges. Under graviditet används lågmolekylärt heparin (LMH), vilket ges som dagliga subkutana injektioner av kvinnorna själva. Randomiserade, prospektiva studier saknas på gravida. Rekommendationerna bygger dels på studier från icke-gravida, dels på klinisk erfarenhet av patienter under graviditet och puerperium. Tidpunkten vid vilken trombosprofylaxen skall påbörjas och vilken dos som skall användas varierar beroende på hur stor risk för venös tromboembolism kvinnan uppskattas ha och på hennes kroppsvikt.

Under år 2004 kom de nya nationella riktlinjerna för profylax, diagnostik och behandling av venös tromboembolism [4]. Med bland annat detta som bakgrund utkom rekommendationer avseende bedömning av risk för venös tromboembolism samt rekommendationer om trombosprofylax i samband med graviditet och puerperium från Hem-ARG (Arbets- och referensgruppen för hemostasfrågor inom obstetrik och gynekologi, Svensk förening för obstetrik och gynekologi) [5]. Dessa skiljer sig från tidigare rekommendationer genom att helhetsrisken för att kvinnan skall drabbas av venös tromboembolism uppskattas via en poängberäkning. Baserat på riskfaktorer med femfaldigt ökad risk skapas en riskpoäng, och utifrån detta ges riktlinjer för hur trombosprofylaxen skall ges [1, 6, 7]. I denna artikel diskuteras hur de nya riktlinjerna skall tillämpas i praktiken. Ett litet antal specialfall låter sig inte grupperas enligt poängsystemet utan anses ha »mycket hög risk« och behandlas separat. Artikeln avslutas med en redovisning av effekt av och komplikationer i samband med trombosprofylax med LMH.

Riskbedömning för trombos i samband med graviditet

För att kunna göra en adekvat bedömning av risken för venös tromboembolism (VTE) under graviditet och puerperium, rekommenderas utredning avseende förekomst av ärftlig trombofili hos kvinnor med akut eller tidigare VTE, samt vid uttalad hereditet för trombos. Analyser som är aktuella är antitrombin,

protein C, fritt protein S, APC-resistens (även kallat FV Leiden), protrombingenmutation och homocystein. Fritt protein S och homocystein är lägre än normalt under graviditet (för absoluta nivåer hänvisas till lokalt laboratorium).

Protein C kan vara högre än normalt under graviditet, vilket måste beaktas. Antitrombin är vanligen normalt vid okomplicerad graviditet. Enstaka gånger kan en förvärvad antitrombin- och/eller protein C-brist ses under graviditet. Risken för venös trombos i samband med detta är oklar, men eftersom en hereditär brist inte kan uteslutas förrän efter graviditet, så sköts dessa patienter individuellt i samråd med koagulationsexpertis. Vid egen venös tromboembolism hos den gravida kvinnan utreds dessutom förekomst av förvärvad trombofili genom bestämning av lupusantikoagulans och kardioliipinantikroppar vid varje graviditet om inte antifosfolipidantikroppar uteslutits vid tidigare venös tromboembolism. Av intresse kan vara att kvinnor med lupusantikoagulans oftast har förlängd APT-tid (APTT), och kvinnor med kardioliipinantikroppar kan ha falskt positivt luestest.

En riskbedömningsmodell

Ett flertal riskfaktorer kan uppskattas ge en femfaldigt ökad risk, eller en multipel därav, för trombos under graviditet (Tabell I) [1, 7, 8]: En riskfaktor med fem gånger ökad risk ges en poäng och en riskfaktor som innebär 25 gånger ökad risk får två poäng och så vidare. Baserad på denna kunskap har en riskbedömningsmodell för venös tromboembolism framtagits [6]. Kvinnans riskpoäng räknas ut genom att poängen läggs ihop. En kvinna med två poäng kan, grovt uppskattat, ha 25 gånger ökad risk för trombos, och vid tre poäng har risken ökat 125 gånger. Kvinnor med tidigare trombos, eller antifosfolipidsyndrom (APS) utan venös tromboembolism, får fyra poäng oavsett andra riskfaktorer. Även om riskökningen kan vara mycket högre uppskattas den absoluta risken för trombos vid fyra riskpoäng till cirka tio procent. Kvinnor med tidigare upprepade trombos, hereditär antitrombinbrist, APS med tidigare

SAMMANFATTAT

I denna artikel diskuteras de riktlinjer som utgivits av Hem-ARG för bedömning av risk för venös trombos samt indikation för trombosprofylax i samband med graviditet och puerperium.

Ett poängsystem har skapats kring riskfaktorer som i olika studier givit en femfaldig ökning av risken för venös trombos.

Vid endast en riskfaktor med ett poäng ökar risken fem gånger för venös trombos, vid en riskfaktor med två poäng ökar risken 25 gånger etc. Vid riskbedömningen läggs poängen samman till en risk-

poäng som styr hur trombosprofylax skall ges. Vid exempelvis endast ett riskpoäng ges inte trombosprofylax och vid mer än eller lika med fyra riskpoäng ges alltid trombosprofylax under graviditeten och minst sex veckor postpartum.

Den absoluta risken för venös trombos är vid fyra riskpoäng cirka tio procent.

En liten grupp kvinnor med mycket hög risk för venös trombos passar inte in i systemet utan klassificeras att ha »mycket hög risk«.

Arteriell tromboembolism hanteras inte i denna artikel.

TABELL I. Riskbedömning – uträkning av riskpoäng. VTE = venös tromboembolism, APS = fosfolipidantikroppssyndrom.

1 p	2 p	3 p	≥4 p ⁴	»Mycket hög risk« ⁵
Heterozygot FV Leiden	Protein S-brist	Homozygot FV Leiden	Tidigare VTE	Mekaniska hjärtklaffar
Heterozygot protrombingenmutation	Protein C-brist	Homozygot protrombin-genmutation	APS utan VTE ⁶	Kontinuerlig warfarinprofylax
Övervikt ¹	Immobilisering ³		Lupusantikoagulans ⁶	Antitrombinbrist
Kejsarsnitt				Upprepade trombosor
Förstagsgrads hereditet för VTE				APS med VTE ⁶
Ålder >40 år				
Preeklampsi				
Hyperhomocysteinemi ²				
Annan större riskfaktor				

¹ Övervikt = (BMI) >28 i tidig graviditet) vid inskrivning på MVC

² Referensvärdena varierar mellan olika laboratorier

³ Vid gipsbehandling, strängt sängläge eller överstimuleringsyndrom bör korttidsprofylax ges.

⁴ Kvinnor med tidigare VTE eller APS utan VTE får 4 poäng oberoende av andra riskfaktorer.

⁵ Kvinnor i denna grupp klassificeras ha »mycket hög risk« oberoende av andra riskfaktorer och skall ha »högdosprofylax«.

⁶ Kvinnor med APS, lupusantikoagulans eller kardiolipinantikroppar skall ha tillägg av lågdos ASA 75mg/d.

venös tromboembolism eller pågående kontinuerlig warfarinbehandling före graviditeten har en mycket hög risk för venös tromboembolism i samband med graviditet. Detta går inte att poängsätta utan klassificeras som »mycket hög risk« och beskrivs separat.

Den totala poängsumman i Tabell I utgör riskpoängen och ligger till grund för bedömning av när och hur trombosprofylax skall ges. Nivån kan givetvis läggas olika, men här presenteras arbetsgruppens rekommendationer, som framför allt bygger på klinisk, beprövad erfarenhet (Tabell II). Följs denna handlingsplan innebär det att cirka 0,5 procent av de gravida kommer att få ante- och postpartumprofylax, 0,6 procent kommer att erhålla sex veckors profylax post partum samt att cirka 3 procent får profylax sju dagar post partum. Mindre riskfaktorer, som till exempel den dosberoende riskökningen vid rökning [1], beaktas inte i trombosriskmodellen eftersom riskökningen vid rökning ligger mellan 20 och 40 procent.

Trombosprofylax under graviditet

Indikation för farmakologisk trombosprofylax bedöms enligt ovan beskrivna riskpoängssystem. Vid tidigare venös tromboembolism och kvarstående riskfaktor påbörjas trombosprofylax så snart graviditet konfirmerats. Vid tidigare egen venös tromboembolism och frånvaro av riskfaktorer kan farmakologisk trombosprofylax påbörjas under senare hälften av graviditeten. Trombosprofylax enbart post partum initieras vanligtvis cirka fyra timmar efter förlossningen. Vid fynd av hyperhomocysteinemi rekommenderas tillägg av folsyra (5 mg/d) under hela graviditeten. Vid lupusantikoagulans eller kardiolipinantikroppar rekommenderas tillägg av lågdos acetylsalicylsyra (ASA) 75 mg/d från och med tidig graviditet.

Vid IVF-behandling ökar risken för trombos, speciellt i de övre extremiteterna och i vena jugularis [9]. »Korttidsprofylax« rekommenderas därför vid överstimuleringsyndrom med hemokoncentration och sängläge. Kvinnan ges trombosprofylax tills hemokoncentrationen är borta och mobilisering skett. Bedömning av indikation för trombosprofylax vid tidigare venös trombos i vena brachialis, axillaris eller jugularis handläggs som andra djupa ventrombosor. Vid tidigare sinustrombos ges individuell behandling. Retinalvenstrombos handläggs tillsammans med oftalmolog. Porta- och mesenterialvenstrombos är mycket sällsynta och skall handläggas i samråd med koagulationsexpertis och gastroenterolog. Vid dessa båda senare till-

stånd föreligger risk för esofagusvaricer, med ökad risk för svåra blödningar under graviditeten.

Trombosprofylax vid måttlig till hög riskökning

Kvinnor med tidigare venös tromboembolism har så hög recidivrisk att det är motiverat med både ante- och postpartumprofylax. Under puerperiet är det också möjligt att identifiera en grupp kvinnor utan tidigare venös tromboembolism, vilka löper tillräckligt hög risk för venös tromboembolism för att trombosprofylax också här skall vara motiverad. I samband med partus, ökar risken för venös tromboembolism för kvinnor med preeklampsi och även efter kejsarsnitt [1]. Det finns dessutom en vanlig riskfaktor för venös tromboembolism i vår population som vi normalt inte har kännedom om, nämligen ärftlig APC-resistens (FV Leiden, ca 10 procent av populationen). Eftersom kännedom om APC-resistens hos den lilla gruppen med två riskpoäng före eller vid förlossningen skulle påverka durationen av postpartumprofylaxen, har det föreslagits att dessa skulle screenas för APC-resistens [6]. Vid selektiv screening av APC-resistens i denna situation skulle »korttidsprofylaxen« förlängas till sex veckor hos ytterligare 0,5 procent av kvinnorna [6]. Trombosprofylax vid två till fyra riskpoäng för venös tromboembolism kan skötas via specialist på MVC.

Dosering av LMH vid måttlig till hög risk

Hos kvinnor som väger mellan 50 och 80 kg under den tidiga

TABELL II. Handlingsplan baserad på riskpoäng.

Riskpoäng	
1	Ingen åtgärd
2	Korttidsprofylax i samband med tillfällig riskfaktor under graviditet samt korttidsprofylax post partum (7 dagar) ¹
3	6 veckors profylax post partum ¹
≥4	Antepartumprofylax samt minst 6 veckors postpartumprofylax ²
»Mycket hög risk«	Högdos antepartumprofylax samt minst 12 veckors postpartumprofylax

¹ Initieras cirka fyra timmar post partum

² Vid tidigare VTE med bestående riskfaktorer påbörjas profylax i tidig graviditet. Utan bestående riskfaktorer påbörjas profylax i mitten av graviditeten (vecka 20).

graviditeten kan »normaldosprofylax« ges hela graviditeten utan monitorering av antikoagulantiaeffekt (Tabell III). Vid kroppsvikt mindre än 50 kg eller mer än 80 kg rekommenderas efter cirka två till tre veckor efter start av trombosprofylax en kontroll av anti-FXa-aktivitet tre timmar efter injektion. Det förekommer en viss ackumulering under de första veckorna av behandling eller profylax med LMH [10]. Anti-FXa-aktivitet motsvarande 0,20–0,45 IE/ml eftersträvas. Denna antikoagulantiaeffekt har tidigare använts vid såväl heparin- som LMH-profylax under graviditet [11, 12]. Vid behov av justering av dosen minskas eller ökas denna med en halv »normaldosprofylax« per dygn (Tabell III). Vid dygnsbehov mer än en och en halv gånger »normaldosprofylax« fördelas dosen på två injektioner. Ny kontroll av anti-FXa-aktivitet efter dosändring utförs efter två veckor. Vid adekvat anti-FXa-aktivitet initialt behövs inga ytterligare kontroller, om inte en onormal viktökning eller obstetriska komplikationer tillstöter.

Före insättande av trombosprofylax samt vid ankomst till förlossningen kontrolleras APTT, PK-INR och trombocytantal (TPK). Initialt görs eventuellt även en komplettering av trombofiliutredning. TPK kontrolleras dessutom två veckor efter start av trombosprofylax samt i graviditetsvecka 34. Kontroll av TPK är särskilt viktigt under graviditeten eftersom obstetriska komplikationer kan ge trombocytopeni som första tecken. Risken för heparininducerad trombocytopeni har dock bedömts som mycket låg i samband med graviditet [13]. Vid ankomst till förlossningen antecknas tidpunkt för senaste injektion av LMH. Smärtlindring kan ges vid partus under trombosprofylax med »normaldos« på sedvanligt sätt förutom vissa restriktioner för epidural- eller spinalanalgesi. Lämpligen dokumenteras önskemål om detta i kvinnans journal före förlossningen, och planeringen får individualiseras. Möjlighet till epidural- eller spinalanalgesi beror på hur trombosprofylax ges under graviditeten. I samarbete med Svensk förening för anestesi och intensivvård (SFAI) rekommenderas att kvinnor som vill ha möjlighet att få epiduralbedövning ges normaldosprofylax med lämpligen ett tvådosschema under aktivt värkarbete, med en halv »normaldosprofylax« var tolfte timme. Ett alternativ för kvinnor som har sagt ifrån att de inte vill ha epiduralbedövning är att fortsätta med injektioner normal tid. Om de är i aktivt värkarbete vid denna tid avvakts med trombosprofylax till fyra timmar efter förlossningen.

Vid planerad induktion ges en halv »normaldosprofylax« på morgon induktionsdagen. Vid elektivt sectio kan trombosprofylax ges med LMH tolv timmar före operation eller fyra timmar efter operation. Dextran bör undvikas då det finns två studier som visar ökad risk för stor blödning vid partus vid dextranbehandling efter långtidsbehandling med LMH [3, 14].

Epidural- eller spinalanestesi kan läggas/tas bort vid »normaldosprofylax« när APTT, INR och TPK är normala och minst tio timmar har förflutit från injektion med »normaldosprofylax« LMH, eller att antiFXa-aktiviteten är mindre än 0,05 enheter/ml plasma. Motsvarande tid vid en halv »normaldosprofylax« är minst sex timmar. Påföljande profylaxdos ges tidigast två timmar efter anläggning av epidural-/spinalanestesi eller borttagande av kateter. All handläggning av regionalanestesi förankras lokalt hos ansvarig anestesilog vid respektive sjukhus i god tid före förlossningen.

Enbart postpartumprofylax

Vid indikation för enbart postpartumprofylax efter sectio eller efter vaginal förlossning ges första injektionen cirka fyra timmar efter förlossningen. Korttidsprofylax ges under sju dagar (vid två riskpoäng) och vid tre riskpoäng eller högre ges profylax normalt sex veckor post partum. Vid indikation för trombosprofylax post partum längre tid än sex veckor rekommenderas övergång till warfarin. LMH ges till dess PK-INR är 2,0–3,0 i minst två dagar och warfarin givits i minst fem dagar. Vid protein C- och protein S-brist bibehålls LMH minst en vecka, och warfarin insätts långsammare eftersom protein C och S liksom vitamin K-beroende koagulationsfaktorer minskar vid warfarinbehandling. Dessa kvinnor sköts i samråd med koagulationsexpertis. Behovet av warfarin är större i puerperiet än hos icke-gravida för att erhålla samma antikoagulantiaeffekt, och det tar längre tid att nå en stabil PK-INR-nivå [3]. Täta kontroller rekommenderas under första månaden.

Korttidsprofylax och enbart sex veckors postpartumprofylax indicerar inte monitorering av anti-FXa-aktivitet eller TPK.

Profylax vid mycket hög risk för trombos

Den lilla grupp kvinnor med mycket hög risk för trombos (mer än tio procents risk); upprepade tromboser, antifosfolipidsyndrom med tidigare venös tromboembolism, antitrombinbrist eller antikoagulantibehandling med warfarin före graviditeten, skall ha »högdosprofylax« med LMH. För närmare beskrivning av hur gravida med mycket hög risk skall behandlas, rekommenderas Hem-ARG-rapporten [5]. Vid mycket hög risk för venös tromboembolism behandlas kvinnorna alltid i samråd med koagulationskunnig obstetriker eller koagulationsexpert. Trombosprofylax insätts så snart graviditet konstaterats, ibland redan före graviditeten.

Mätbar aktivitet av anti-FXa hela dygnet

Vid »högdosprofylax« med LMH skall det finnas mätbar anti-FXa-aktivitet i blodet under hela dygnet. Därför doseras den två gånger per dag. En nivå på 0,1–0,2 E/ml eftersträvas före injek-

TABELL III. Dosering av lågmolekylärt heparin vid trombosprofylax.

Riskspoäng 2 till ≥ 4	Kroppsvikt ¹ , kg	Dalteparin, IE/24 h	Enoxaparin, mg/24 h	Tinzaparin, IE/24 h
Normaldosprofylax	<50	2 500 ²	20	
	50–80	5 000	40	75 IE/kg
	>80	7 500 ²	60	
»Mycket hög risk« för trombos³				
Högdosprofylax	<50	2 500 \times 2 ²	20 \times 2	
	50–80	5 000 \times 2	40 \times 2	175 IE/kg
	>80	7 500 \times 2 ²	60 \times 2	
Behandlingsdos		100–120 IE/kg \times 2	1 mg/kg \times 2	175 IE/kg

¹ Inskrivningsvikt på mödravården

² Initialdoser

³ Skall ha mätbar anti FXa-aktivitet under hela dygnet, dvs $\geq 0,1$ E/ml före nästa dos

tion. Kontroll av anti-FXa-aktivitet görs efter en veckas profylax. Kvinnor som behandlas med warfarin skall i tidig graviditet, senast vecka fem, i stället ges högdosprofylax med LMH.

Vid spontant värkarbete reduceras dosen till en halv »normaldosprofylax«, var åttonde till var tolfte timme. Kvinnor som får lågdos ASA fortsätter med detta under förutsättning att behandlingen inte givit påverkan på blödningsstiden. Vid induktion och elektivt sectio ges sista pre-partala LMH-dosen tolv timmar före induktionen eller kejsarsnittet. Vid akut sectio och samtidig högdosprofylax kan tillförsel av protaminsulfat (ett antiheparin) behövas vid blödningskomplikation. Det är dock bäst att om möjligt vänta på minskad effekt av antikoagulantia. Kvinnor med antitrombinbrist substitueras vid förlossningen med antitrombinkoncentrat.

Epidural- eller spinalanestesi kontraindicerat

Vid högdosprofylax är det kontraindicerat med epidural- eller spinalanestesi. Anledningen till restriktioner vid epidural- eller spinalbedövning är en strävan att minimera risken för blödningskomplikationer i epiduralrummet. All handläggning av regionalanestesi förankras lokalt hos ansvarig anestesilog vid respektive sjukhus i god tid före förlossningen.

Efter partus

Trombosprofylax ges i puerperiet under minst tolv veckor. Kvinnor som före graviditeten fick warfarinbehandling återupptar denna vanligen på första eller andra dagen efter partus. Behandling med LMH fortgår tills terapeutisk nivå av INR är uppnådd under två dagar och behandling med warfarin har skett minst 5 dygn. NSAID-preparat skall inte ges som smärtstillande post partum till kvinnor som får högdosprofylax, på grund av ökad blödningsrisk.

Effekt och komplikationer med LMH

Tidigare användes ofraktionerat heparin som trombosprofylax. Jämfört med ofraktionerat heparin har LMH bättre biotillgänglighet och ger en minst lika bra trombosförebyggande effekt. Denna behandling ger dessutom färre blödningskomplikationer samt minskar risken för heparininducerad trombocytopeni [3]. Blödningskomplikationer är ovanliga fränsett mindre blödningsår såsom hematom vid injektionsställe, som förekommer hos två till tre procent [3]. Vid komplikationer kontrolleras TPK, APTT, PK-INR, antitrombin och anti-FXa-aktivitet. Att helt sätta ut trombosprofylax kan innebära en stor risk för recidiv av venös tromboembolism, även om blödningskomplikationer föreligger. Det är viktigt att i detta läge minimera men ändå behålla tillräcklig effekt av LMH. Vid enstaka tillfällen kan en övergång till intravenös infusion av ofraktionerat heparin med en APTT-förlängning på 5–10 sekunder vara att föredra, eftersom denna behandling snabbt kan justeras vid behov.

Förstahandsval

Risken för osteoporos och kotfraktur är betydligt lägre vid LMH-profylax [3] än vid behandling med ofraktionerat heparin, där två till tre procent drabbades av urkalkning av skelettet med kotfrakturer vid lång heparinbehandling under graviditet [12]. Heparin/LMH passerar inte över placentabarriären eller till modersmjölken och kan därför användas under både graviditet och amning [3]. Av dessa anledningar är LMH ett förstahandspreparat för farmakologisk trombosprofylax. Vid uttalad osteopeni eller kotfrakturer övervägs fortsatt trombosprofylax med warfarin. Adekvat kalciumtillförsel under graviditeten är viktig.

Allergi eller trombocytopeni

Allergiska reaktioner består vanligen i lokal irritation vid injek-

tionstället. Ett byte av LMH-preparat kan prövas, men det hjälper inte alltid. Vid utebliven förbättring och vid allvarigare allergier mot heparin/LMH kan danaparoid (Orgaran) övervägas [3]. Vid misstanke om heparininducerad trombocytopeni (HIT) analyseras förekomst av antikroppar mot heparin. Vid stark misstanke om eller säkerställd HIT skall heparin/LMH utsättas omedelbart. Detta livshotande tillstånd innebär en antikroppsmedierad trombocytokonsumention med utbredd paradoxal trombotisering [15]. Behandling ges initialt med danaparoid och post partum även med warfarin.

Kompressionsstrumpor

Farmakologisk profylax kombineras alltid med kompressionsstrumpor, kompressionsklass 1 räcker vanligtvis. Kompressionsstrumpor skall användas så tidigt som möjligt under graviditeten, till och med tolv veckor post partum. Vid posttrombotiskt syndrom används kompressionsstrumpa, kompressionsklass 2–3. Även kvinnor med trombofili utan egen venös tromboembolism kan liberalt rekommenderas kompressionsstrumpor under graviditet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden, Margareta Hellgren: Har tidigare erhållit arvode som prövare från Pharmacia-Upjohn. Har konsulterats i frågor om tromboembolism och graviditet av Organon, LEO Pharma samt Pfizer. Specialistkonsult och deltagande i expertgrupp för AstraZeneca. Föreläsararvode har givits från Pfizer och LEO Pharma. Forskarstöd har erhållits från Pfizer avseende studium av behandling av trombos samt trombosprofylax av gravida kvinnor. Potentiella bindningar eller jävsförhållanden, övriga författare: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Lindqvist P, Dahlbäck B, Marsál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999;94(4):595-9.
- May A. The confidential enquiries into maternal deaths 1997-1999: what can we learn? *Int J Obstet Anesth* 2002;11(3):153-5.
- Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. Stockholm: SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2002.
- Socialstyrelsens riktlinjer för vård av blodpropp/venös tromboembolism. Stockholm: Socialstyrelsen; 2004. Rapport nr 2004-102-3.
- Hem-ARG. Arbets och referensgruppen för hemostasrubbnings. Hemostasrubbnings inom obstetrik och gynekologi. Stockholm: Svensk förening för obstetrik och gynekologi; 2004. SFOG-ARG rapport nr 49.
- Lindqvist PG, Olofsson P, Dahlbäck B. Use of selective factor V Leiden screening in pregnancy to identify candidates for anticoagulants. *Obstet Gynecol* 2002;100(2):332-6.
- Lindqvist PG, Kublikas M, Dahlbäck B. Individual risk assessment of thrombosis in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(5):412-6.
- Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsál K, Grenner L, Lutherkort M, Dahlbäck B. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999;81:532-7.
- Curvers J, Nienhuis SJ, Nap AW, Hamulyak K, Evers JL, Rosing J. Activated protein C resistance during in vitro fertilization treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95(2):222-4.
- Bremme K, van Rooijen M, Yu A, Blombäck M. Accumulation of low molecular mass heparin during prophylactic treatment in pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12(2):149-55.
- Blombäck M, Bremme K, Hellgren M, Siegbahn A, Lindberg H. Thromboprophylaxis with low molecular mass heparin, 'Fragmin' (dalteparin), during pregnancy – a longitudinal safety study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9(1):1-9.
- Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(4):1265-70.
- Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):311S-37S.
- Lindqvist PG, Dahlbäck B. Bleeding complications associated with low molecular weight heparin prophylaxis during pregnancy. *Thromb Haemost* 2000;84:140-1.
- Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Thromb J* 2005;3:14